

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINEN ZUSAMMENHANG
ZWISCHEN FERMENTATIVEM E 600-ABBAU UND
VERGIFTUNG DER CHOLINESTERASE DURCH E 600
IM MENSCHLICHEN SERUM**

von

Waltraud Baumgartner

aus

Pilsen

1970 № 140



Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINEN ZUSAMMENHANG
ZWISCHEN FERMENTATIVEM E 600-ABBAU UND
VERGIFTUNG DER CHOLINESTERASE DURCH E 600
IM MENSCHLICHEN SERUM**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Waltraud Baumgartner

aus

Pilsen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

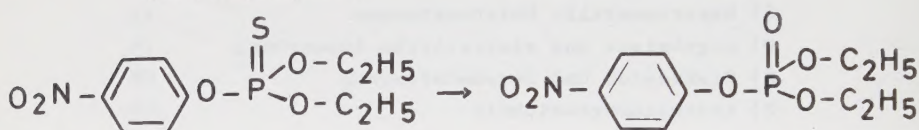
Tag der mündlichen Prüfung: 27. Febr. 1970

Inhaltsverzeichnis

	Seite
i)	
A) Einleitung	4
B) Problemstellung	9
C) Experimentelle Untersuchungen	11
D) Ergebnisse und statistische Auswertung	14
E) Diskussion und Zusammenfassung	25
F) Literaturverzeichnis	27

A) Einleitung

Aus E 605 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thionophosphat) entsteht im Warmblüterorganismus durch Austausch von Schwefel gegen Sauerstoff E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat):



E 605

E 600

Dessen stark giftige Wirkung in vivo beruht zum großen Teil auf einer irreversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase. Die Wirkung auf andere Fermente ist unterschiedlich.

ALDRIGE (1953 a) untersuchte Serumesterasen bei Kaninchen, Ratte und Pferd. Dabei fand er zwei Typen von Esterasen, die er hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch E 600 in A- und B-Esterasen einteilte: Die A-Esterasen werden durch E 600 nicht gehemmt, während die B-Esterasen durch E 600 in einer Konzentration von 10^{-7} bis 10^{-8} M gehemmt werden. Er konnte das Vorkommen von A-Esterasen bei 10 verschiedenen Tierarten und beim Menschen nachweisen. (Bei der Ente verlief der Nachweis negativ.)

Wenig später fand ALDRIGE (1953 b) ein E 600-spaltendes Enzym im Serum von Kaninchen, Ratte und Pferd, das sich

als identisch mit der früher beschriebenen A-Esterase erwies, nicht jedoch mit der sauren und alkalischen Serumphosphatase.

AUGUSTINSSON und HEIMBURGER (1954) berichteten über ein organische Phosphorverbindungen hydrolysierendes Ferment bei 7 verschiedenen Tierarten und beim Menschen, das sie "Phosphorylphosphatase" nannten. Sie fanden eine verminderte Hemmung der Cholinesterase durch Alkylphosphate bei Anwesenheit dieses Ferments.

FRIEDBERG und ERDMANN (1959) beobachteten eine spontane Reaktivierung durch E 600 vergifteter Cholinesterase in vitro bei Pferde- und Rinderseren, bedingt durch eine rasche Zerstörung des E 600 im Serum. Hierfür machten sie gleichfalls eine "Phosphorylphosphatase" verantwortlich.

Auch SKRINJARIK-SPOLJAR und REINER beschrieben 1968 die fermentative Spaltung von E 600 und Armin (O-Äthyl,O-(p-nitrophenyl)-äthylphosphonat) durch menschliches Serum. Sie verwandten defibriniertes Blut gesunder Erwachsener beiderlei Geschlechts innerhalb von 24 Stunden nach der Blutentnahme. Als Substrate dienten 7,5 mM Paraoxon (= E 600) und 7,5 mM Armin, als Puffer 25 mM Tris-HCl (pH 7,0). Die Hydrolyse erfolgte bei 37° C. Das während 15 Min. freigesetzte p-Nitrophenol wurde mit einem Gemisch aus Toluol und n-Butanol extrahiert. Der Extrakt wurde kurz vor dem Messen mit Äthanol-Ammoniak versetzt, so- dann wurde die Extinktion bei 420 nm (p-Nitrophenol-NH₄) festgestellt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß

die Nativseren wahrscheinlich ein Enzym mit bevorzugter Paraoxonaseaktivität besaßen, weil in der Mehrzahl der Fälle Paraoxon schneller als Armin hydrolysiert wurde, während bei einer Mischung der Serum-Eiweiß-Fractionen IV₁ und V die Arminaseaktivität die der Paraoxonase stets übertraf.

Unabhängig von ihnen hat auch KRISCH (1968) nachgewiesen, daß menschliches Serum E 600 in einer Konzentration von etwa 10^{-4} M fermentativ spaltet. Das pH-Optimum dieser Reaktion liegt im stark alkalischen Bereich bei etwa 11,0. Bei Untersuchungen an Seren von je 25 Männern und Frauen mit einer E 600-spaltenden Aktivität entsprechend 38 bis 190 uMol p-Nitrophenol pro min. und Liter Serum konnte er zwei sich überlagernde Gruppen erkennen, die sich durch die Höhe der Esteraseaktivität unterschieden. Dabei schwankte die jeweilige Aktivität der gleichen Versuchsperson nur innerhalb enger Grenzen. KRISCH hält es für möglich, daß die Aktivitätsunterschiede genetisch bedingt sind. Allerdings gelang es ihm wegen der Überlagerung im Einzelfall nicht, eine bestimmte Versuchsperson einer der beiden Gruppen zuzuordnen.

GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF (1969) sowie GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, RABAST und LINDORF (1969) haben nach Inkubation menschlicher Serumcholinesterase mit E 600 unterschiedliche Vergiftungsgrade des Fermentes durch den Hemmstoff festgestellt. Bei Messung der Cholinesteraseaktivität von 75 Seren nach Inkubation mit E 600 in $3,2 \cdot 10^{-8}$ M Konzentration fanden sie unabhängig von der Ausgangsaktivität eine Aufteilung in 3 Gruppen mit niedriger, mittlerer

und hoher Restaktivität:

Gruppe	Anz. d. Personen	Restaktivität in % d. Normalaktivität
I	38	0 - 5,5 (niedrig)
II	22	13 - 21 (mittel)
III	15	29 - 51 (hoch)

Die gemessenen Einzelwerte sind in Abb. 1 wiedergegeben.

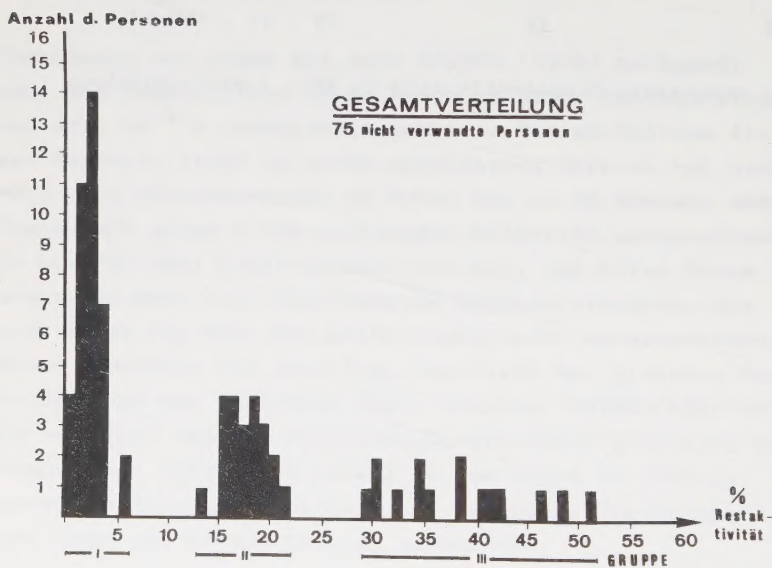


Abb. 1: Cholinesterase-Restaktivität von 75 menschlichen Seren nach Vergiftung mit E 600 ($c = 3,2 \times 10^{-8} \text{ m}$) nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF (1969)

B) Problemstellung

Für eine Deutung dieser Erscheinung gibt es zwei Möglichkeiten. Einmal können die Unterschiede durch einen Polymorphismus der Serumcholinesterasen bedingt sein. Durch Messung der Enzymaktivität vor und nach Inkubation mit bestimmten Hemmstoffen ist bei den Cholinesterasen des menschlichen Serums schon mehrfach eine Zuordnung zu gut definierten Typen erfolgt (GOEDDE, DOENICKE und ATLAND 1967). Als zweite Möglichkeit muß ein Polymorphismus des E 600-spaltenden Fermentes in Betracht gezogen werden. Entsprechende Untersuchungen (SKRINJARIK-SPOLJAR und REINER sowie KRISCH) wurden bereits erwähnt. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF (1969 a, b) halten es für möglich, daß während des Ablaufs der Cholinesterasehemmung durch E 600 genetisch bedingte Unterschiede in der Aktivität einer Phosphatase (von den Autoren EP = E 600-Phosphatase genannt), die E 600-Konzentration so variieren, daß unterschiedliche Restaktivitäten der Cholinesterasen verbleiben, wobei die Cholinesterasen selbst keinen Polymorphismus aufweisen müssen, sondern mindestens zum Teil als empfindliches Indikatorsystem für die verbleibende E 600-Konzentration und damit die jeweilige Phosphataseaktivität dienen.

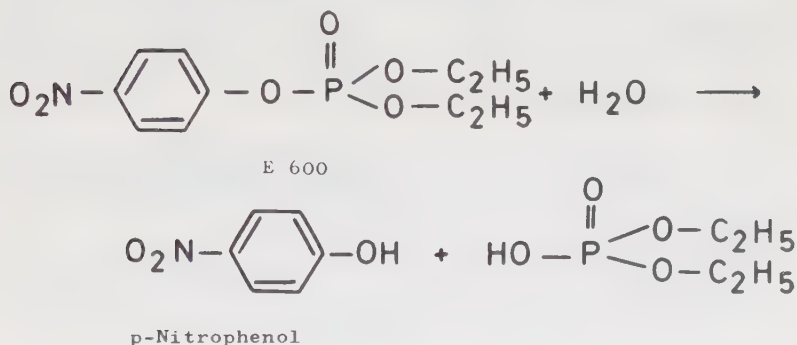
Um zu prüfen, ob tatsächlich ein Zusammenhang zwischen dem von GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF gefundenen Phänomen und der E 600-spaltenden Aktivität mensch-

lichen Serums besteht, wurde in der vorliegenden Arbeit bei 50 Probanden mit bereits bekannter niedriger, mittlerer und hoher Cholinesterase-Restaktivität nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF (1969 b) ($c_{E\ 600} = 3,2 \times 10^{-8}$ M; Inkubation: 60' bei 37° C; pH = 7,7; Warburg-Apparatur; Substrat Acetylcholinchlorid) die Aktivität des E 600-spaltenden Prinzips im Serum nach der Methode von KRISCH gemessen.

C) Experimentelle Untersuchungen

Prinzip des Verfahrens von KRISCH:

Durch enzymatische Hydrolyse von E 600 wird nach folgender Gleichung p-Nitrophenol freigesetzt:



Dieses dient als Meßgröße und wird im kontinuierlichen photometrischen Test durch die Extinktionszunahme bei 405 nm gemessen.

Versuchsanordnung:

Die Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum abgetrennt. Die Messungen erfolgten spätestens einen Tag nach der Blutentnahme.

Lösungen:

0,1 M Glycin-Natronlauge-Puffer pH 11,2.

E 600 Stammlösung: $1,2 \cdot 10^{-2}$ M E 600 in 0,1 M

Trispuffer pH 9,0. Die Stammlösung wurde zum Gebrauch
1 : 5 mit dest. Wasser verdünnt.

0,9 %ige Kochsalzlösung

Serum: 1 : 5 mit 0,9 proz. Kochsalzlösung verdünnt.

Ansatz:

In ein Reagenzglas wurden pipettiert:

1,65 ml Puffer (pH 11,2) + 0,50 ml E 600-Lösung + 0,25 ml
1 : 5 verdünntes Serum. Sofort nach Zugabe des Serums
wurde die Lösung in eine Küvette gefüllt und die Ex-
tinktion bei 405 nm in einem selbstregistrierenden Spek-
tralphotometer, Modell DK 2 der Firma Beckman Instruments
abgelesen, und zwar genau 60, 90, 120, 150 und 180 Se-
kunden nach Hinzufügen der Serumverdünnung.

Unsere Meßtemperatur lag mit 23° C etwas niedriger als
die von KRISCH mit $t = 25^{\circ}$ angegebene.

Berechnung:

Ausgewertet wird nach KRISCH die Extinktionsdifferenz
 $E_{180 \text{ sec}}$ minus $E_{30 \text{ sec}}$.

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenz in $\mu\text{Mol. abge-}$

spaltenes p-Nitrophenol wird nach KRISCH der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glycin - NaOH-Puffer pH 11,2 bei 405 nm = $18,05 \cdot 10^6 \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{Mol.}^{-1}$) zugrundegelegt. 10 $\mu\text{Mol.}$ p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten danach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805. Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf 1 ml Serum durch Multiplikation mit 20), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 Min. durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens (2,4 ml; Multiplikation mit 2,4) errechnet sich die Aktivität (in $\mu\text{Mol.} \cdot \text{Min.}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$ Serum) nach folgender Formel:

$$\text{Aktivität} = \frac{E \cdot 10 \cdot 2,4 \cdot 20}{0,1805 \cdot 2,5} = E \cdot 1063 \text{ (U/l Serum)}$$

In unseren Versuchen masen wir die Extinktionszunahme von der 60. bis 180. sec. Damit ergab sich für uns die folgende Formel zur Berechnung der Aktivität:

$$\frac{E_{60 \text{ bis } 180 \text{ sec}} \cdot 10 \cdot 2,4 \cdot 20}{0,1805 \cdot 2} = E \cdot 1330 \text{ (U/l Serum)}$$

D) Ergebnisse und statistische Auswertung

Bei den 50 untersuchten Probanden handelte es sich um gesunde Personen im Alter von 10 - 55 Jahren. 20 von ihnen waren männlichen, 21 weiblichen Geschlechts.

Abb. 2 zeigt die gefundenen Einzelwerte, die zwischen 53 und 545 μM p-Nitrophenol pro Min. und Liter Serum lagen. Sie sind in Tabelle 1 nach steigender EP-Aktivität geordnet. Daneben sind auch die bei der betreffenden Versuchsperson gemessenen Cholinesterase-Restaktivitäten angegeben.

KRISCH hat die von ihm gemessenen Werte für die EP-Aktivität bei je 25 gesunden Männern und Frauen, die eine Zufallsauswahl darstellten, in ein Wahrscheinlichkeitsnetz aufgetragen. Dabei ergab sich eine normal-logarithmische Verteilung der Werte mit 2 Maxima von Häufigkeiten (Abb. 3 a). Trägt man die von uns erhaltenen Meßwerte in der gleichen Weise auf, so ergibt sich gleichfalls eine normal-logarithmische Verteilung mit 2 Häufigkeitsmaxima (Abb. 3 b).

Die Verschiebung der Kurve b in Richtung auf höhere EP-Aktivitäten muß noch genau untersucht werden. Sie kann in methodischen Unterschieden liegen ($t = 23^{\circ}\text{C}$ bei uns, $t = 25^{\circ}\text{C}$ bei KRISCH).

Ein weiterer Unterschied ist in der Verteilung der 50 Probanden auf die beiden Gruppen zu erkennen: Bei KRISCH

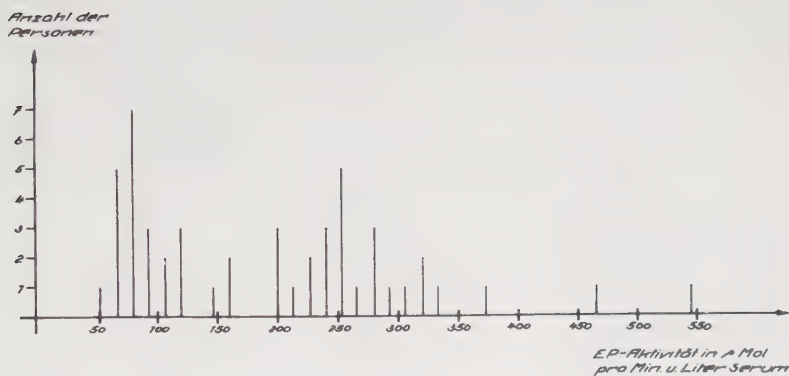


Abb. 2: EP-Aktivität im menschlichen Serum nach KRISCH (1968) bei den 50 von uns untersuchten Personen.

Tabelle 1: Bei den 50 Versuchspersonen gemessene Werte für die
EP-Aktivität, geordnet nach steigender EP-Aktivität

Versuchs- person	EP-Aktivität (KRISCH 1968) in			Cholinesterase-Rest- aktivität in % der Normalaktivität (GELDMACHER-v. MALLINCKRODT u.LINDORF 1969 b)
	60 - 180'	uMol. p-Nitrophenol/ Min. und Liter Serum		
Neub., V.	0,04	53		2,0
Neub., Th.	0,05	66		1,2
Fröh.	0,05	66		1,0
Wal., H.	0,05	66		2,0
Wol., R.	0,05	66		2,5
Wal., E.	0,05	66		1,0
Schei.	0,06	80		0
Sau.	0,06	80		2,0
Schü.	0,06	80		2,0
Stee., W.	0,06	80		5,9
Leh., V.	0,06	80		5,1
Schei., M.	0,06	80		6,5
Neub., M.	0,06	80		2,4
Merk.	0,07	93		1,0
Kin., E.	0,07	93		6,0
Bau., W.	0,07	93		6,4
Ber.	0,08	106		2,5
Op.	0,08	106		3,0
Gel., M.	0,09	120		3,0
Stock.	0,09	120		1,0
Lin.	0,09	120		1,0

Sper.	0,11	146	1,2
Tub., E.	0,12	160	29,8
Lau., P.	0,12	160	1,0
Mach.	0,15	199	41,0
Lau.	0,15	199	18,0
Kin., U.	0,15	199	22,8
Lau., J.	0,16	213	19,5
Tub., B.	0,17	226	32,0
Gel., J.	0,17	226	18,0
Hei., M.	0,18	240	30,5
Schei., E.	0,18	240	35,0
Mei., U.	0,18	240	17,4
Sönn.	0,19	253	13,0
Lau., H.	0,19	253	18,5
Ött., E.	0,19	253	17,0
Schö., K.	0,19	253	33,6
Schö., E.	0,19	253	38,2
Hei., R.	0,20	266	33,8
Gel., Th.	0,21	280	20,0
Gel., D.	0,21	280	18,0
Schö., P.	0,21	280	35,0
Schö., J.	0,22	293	38,4
Rei.	0,23	306	29,0
Mei., U.	0,24	320	15,3
Kitt.	0,24	320	40,0
Mei., M.	0,25	332	51,0
Mei., S.	0,28	373	18,0
Mei., V.	0,35	466	15,0
Gel., H.	0,41	545	31,0

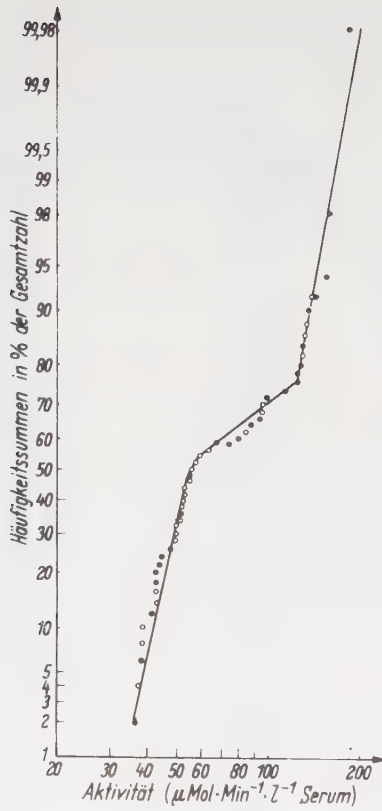


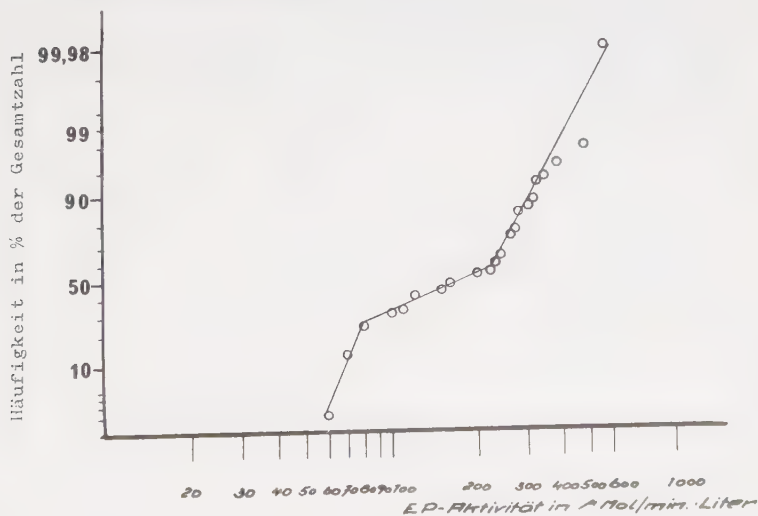
Abb. 3 a: Von KRISCH (1968) erhaltene Werte für die EP-Aktivität im Serum von 25 Männern (o) und 25 Frauen (●). Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz (Abszisse logarithmisch, Ordinate nach dem Gauss'schen Integral geteilt).

Abb. 3 b: Bei unseren 50 Versuchspersonen erhaltene Werte entsprechend Abb. 3 a

1. Wertetabelle

EP-Aktivität	Massen- mitte	Fälle	%	Summen- häufigkeit
51 - 60	55	1	2	2
61 - 70	65	5	10	12
71 - 80	75	7	14	26
91 - 100	95	3	6	32
101 - 110	105	2	4	36
111 - 120	115	3	6	42
141 - 150	145	1	2	44
151 - 160	155	2	4	48
191 - 200	195	3	6	54
211 - 220	215	1	2	56
221 - 230	225	2	4	60
231 - 240	235	3	6	66
251 - 260	255	5	10	76
261 - 270	265	1	2	78
271 - 280	275	3	6	84
291 - 300	295	1	2	86
301 - 310	305	1	2	88
311 - 320	315	2	4	92
330 - 340	335	1	2	94
371 - 380	375	1	2	96
461 - 470	465	1	2	98
541 - 550	545	1	2	100
		50	100	

2. Graphische Darstellung der Werte



machen Personen mit niedrigerer EP-Aktivität etwa 80 % seines Untersuchungsgutes aus, bei uns dagegen etwa 50 %. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß unser Material keine Zufallsauswahl darstellt.

In Tabelle 2 sind die gemessenen Werte nach steigender Cholinesterase-Restaktivität geordnet. Trägt man die Werte der Tabelle 2 in ein Koordinatensystem ein, auf dessen Abszisse die Cholinesterase-Restaktivitäten, auf dessen Ordinate die EP-Aktivitäten aufgetragen sind (Abb.4), so zeigt sich bereits eine gewisse Abhängigkeit derart, daß niedrige Cholinesterase-Restaktivitäten bei den Personen gefunden werden, die auch niedrige EP-Aktivitäten aufweisen.

Um den Grad des Zusammenhangs zu erfassen, wurde der Korrelationskoeffizient ausgerechnet. Dieser ergab sich zu + 0,68, d. h. es besteht eine starke Korrelation zwischen EP-Aktivität und Cholinesterase-Restaktivität im Serum der Probanden. Da der Korrelationskoeffizient < 1 ist, ergibt sich, daß die EP-Aktivität nicht allein für die gefundene unterschiedliche Cholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration verantwortlich ist, daß ~~se~~ aber starken Einfluß darauf hat.

Tabelle 2: Bei den 50 Versuchspersonen gemessene Werte für die EP-Aktivität, geordnet nach steigender Cholinesterase-Restaktivität

Versuchs- person	Cholinesterase-Restaktivität in % der Normalaktivität (GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF 1969 b)	EP-Aktivität uMol. p-Nitrophenol/Min. und Liter Serum (KRISCH 1968)
---------------------	--	--

niedrig

Schei.	0	80
Stock.	1,0	120
Lin.	1,0	120
Merk.	1,0	93
Fröh.	1,0	66
Wal., E.	1,0	66
Lau., P.	1,0	160
Neub., Th.	1,2	66
Sper.	1,2	146
Neub., V.	2,0	53
Schü.	2,0	80
Wal., H.	2,0	66
Sau.	2,0	80
Neub., M.	2,4	80
Wol., R.	2,5	66
Ber.	2,5	106
Gel., M.	3,0	120
Op.	3,0	106

Leh., V.	5,1	80
Stee., W.	5,9	80
Kün., E.	6,0	93
Bau., W.	6,4	93
Schei., M.	6,5	80

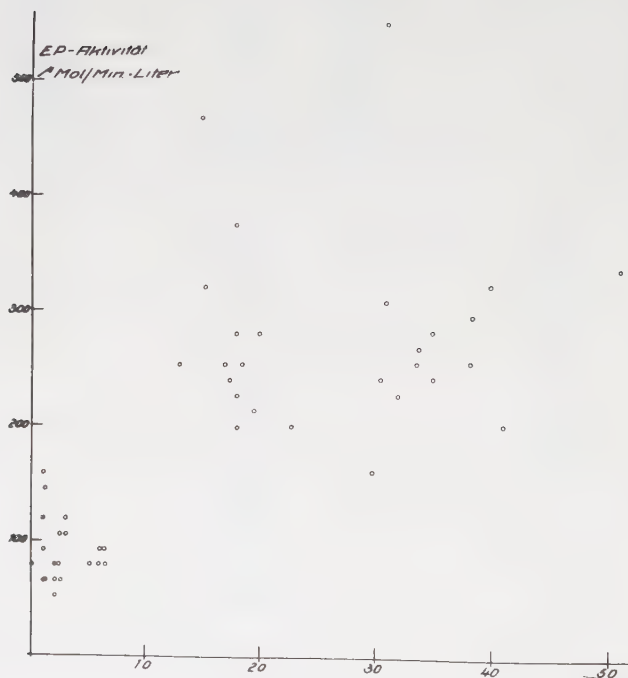
mittel

Sönn.	13,0	253
Mei., V.	15,0	466
Mei., U.	15,3	320
Ött., E.	17,0	253
Mei., U.	17,4	240
Lau.	18,0	199
Mei., S.	18,0	373
Gel., D.	18,0	280
Gel., J.	18,0	226
Lau., H.	18,5	253
Lau., J.	19,5	213
Gel., Th.	20,0	280
Kin., U.	22,8	199

hoch

Rei.	29,0	306
Tub., E.	29,8	160
Hei., M.	30,5	240
Gel., M.	31,0	545
Tub., B.	32,0	226
Schö., K.	33,6	253
Mei., R.	33,8	266

Schei., E.	35,0	240
Schö., P.	35,0	280
Schö., E.	38,2	253
Schö., J.	38,4	293
Kitt.	40,0	320
Mach.	41,0	199
Mei., Mu.	51,0	332



Cholinesterase-Restaktivität in % der Normalaktivität

Abb. 4: Zusammenhang zwischen der E 600-spaltenden Aktivität nach KRISCH (1968) und der Cholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 ($c = 3,2 \times 10^{-8} \text{ m}$) nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, RABAST und LINDORF (1969) bei unseren 50 Versuchspersonen.

• bedeutet: 2 Versuchspersonen mit dem gleichen Wert

E) Diskussion und Zusammenfassung

Die gefundenen Ergebnisse sprechen für die Annahme, daß die nach Vergiftung der Serumcholinesterase mit E 600 ($c = 3,2 \times 10^{-8}$ M) verbleibenden unterschiedlichen Cholinesterase-Restaktivitäten mindestens zum Teil durch Unterschiede in der E 600-spaltenden Aktivität des menschlichen Serums bedingt sind, wobei der Korrelationskoeffizient 0,68 beträgt. Personen, die nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF niedrige Cholinesterase-Restaktivität aufwiesen, besaßen auch im Verfahren nach KRISCH eine niedrige E 600-spaltende Aktivität. Personen, die nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF mittlere Cholinesterase-Restaktivitäten aufwiesen, zeigten nach KRISCH mittlere bis hohe EP-Aktivität. Das gleiche galt für Personen mit hoher Cholinesterase-Restaktivität.

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF die Stabilität ihrer Eigenschaften über Monate bei 25 Versuchspersonen bestätigen konnten, während KRISCH lediglich den Verlauf bei 2 Versuchspersonen über 25 Tage verfolgte, wobei die Versuchsperson mit hoher Aktivität relativ starke Schwankungen zwischen 175 und 225 $\mu\text{Mol p-Nitrophenol} \cdot \text{Min.}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$ bei häufigstem Wiederkehren von Werten mit 180 μMol aufwies. Die Stabilität der von KRISCH gefundenen EP-Aktivität müßte gleichfalls bei einer größeren Anzahl von Versuchspersonen über längere Zeit auf ihre Stabilität untersucht werden. Die bei KRISCH beobachtete relativ starke Schwankung in der Aktivität seiner Versuchsperson mit hoher Aktivität ($175 - 225 \mu\text{Mol} = 50 \mu\text{Mol}$)

könnte zu erheblichen Verschiebungen in Abb. 4 führen.

Es erscheint deshalb erforderlich, in weiteren Untersuchungen die Stabilität der individuellen EP-Aktivität über einen längeren Zeitraum zu sichern, bevor weitere Aussagen über einen Zusammenhang zwischen EP-Aktivität und Personen mit mittlerer und hoher Cholinesterase-Restaktivität gemacht werden können.

F) Literaturverzeichnis

ALDRIGE, W. N.:

Serum esterases. 1. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. Biochem. J. 53, 110 (1953 a)

ALDRIGE, W. N.:

Serum esterases. 2. An enzyme, hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-Esterase of mammalian sera. Biochem. J. 53, 117 (1953 b)

Augustinsson, K.-B., and G. HEIMBURGER:

Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds. I - VI. Acta chem. scand. 8, 753, 762, 915, 1533 (1954); 9, 310, 383 (1955)

FRIEDBERG, K. D., und W. D. ERDMANN:

Spontane Reaktivierung der durch Alkylphosphate (Paraoxon, Systox, Isosystox) blockierten Cholinesterase in vitro. Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharmacol. 237, 1 (1959)

GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., und H. H. LINDORF:

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serumcholinesterasen mit Alkylphosphaten.

Vortrag auf der 48. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Berlin 6. - 9. 10. 1969 (a).

GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., U. RABAST und H. H. LINDORF:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen
mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat).
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)

GOEDDE, H. W., A. DOENICKE und K. ALTLAND:
Pseudocholinesterasen.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967

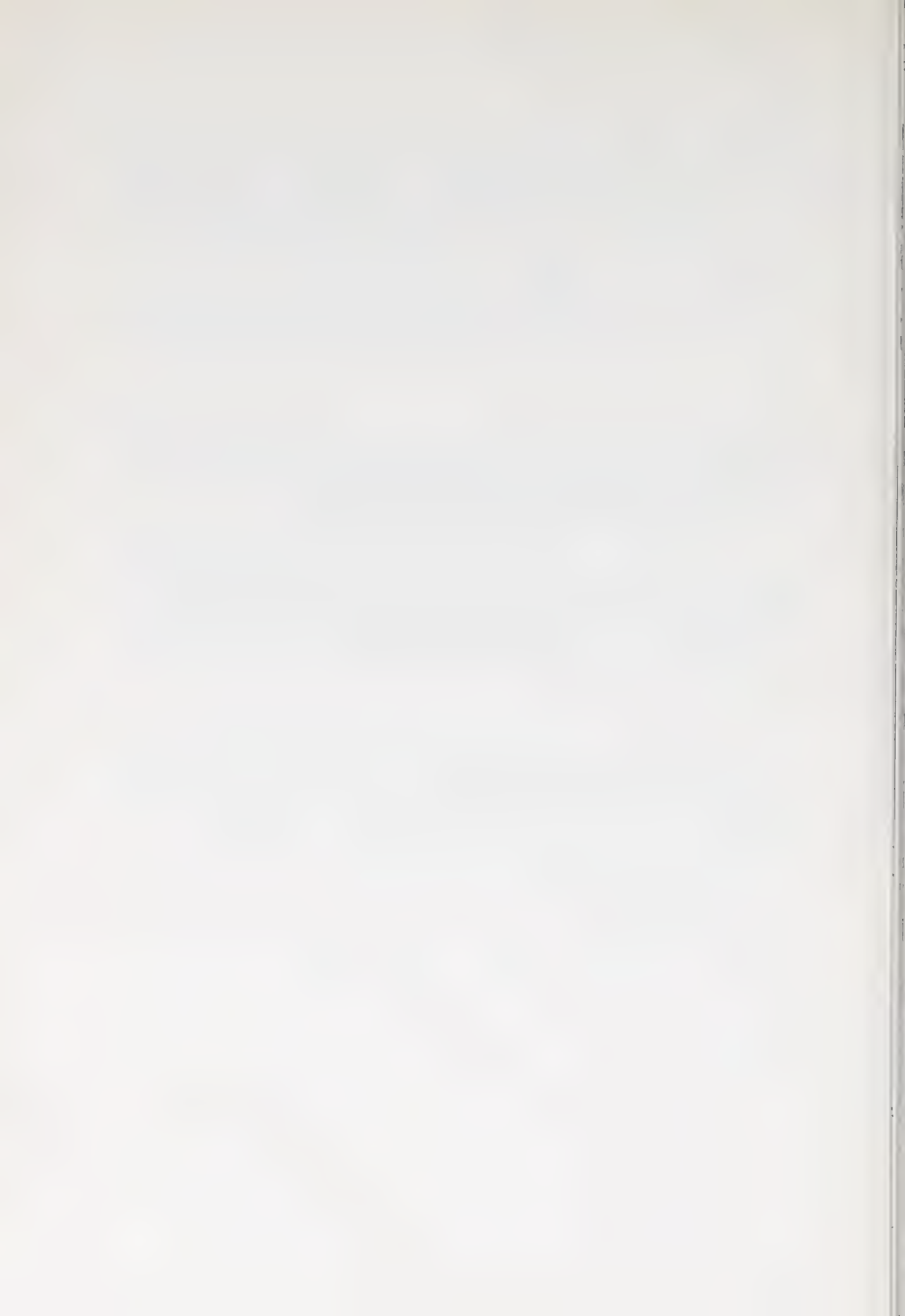
KRISCH, K.:
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat
(E 600) durch menschliches Serum.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 41 (1968)

SKRINJARIC-SPOLJAR, M. und E. REINER:
Hydrolysis of diethyl-p-nitrophenyl-phosphate and ethyl-
p-nitrophenyl-ethylphosphanate by human sera.
Biochem. Biophys. Acta 165, 289 (1968)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut meinen Dank auszusprechen.

Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt gilt mein ganz besonderer Dank für die Überlassung des Themas, ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat.

Frau M. Péteny bin ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung verpflichtet; ebenso Herrn Dr. D. Lorke, Leiter des Institutes für Toxikologie der Farbenfabriken Bayer AG für die Überlassung von reinem E 600.



Lebenslauf

Ich wurde am 14. 3. 1943 als Tochter des Maschinenbauingenieurs Gottfried Baumgartner und seiner Ehefrau Maria, geb. Weisel, in Pilsen/CSSR geboren. Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule, ab 1953 die Oberrealschule in Forchheim/Ofr.. Im Juni 1962 legte ich an der Ohmoberrealschule in Erlangen die Reifeprüfung ab und studierte vom Wintersemester 1962/63 an Medizin in Erlangen und München. Im Juli 1968 bestand ich in Erlangen die Medizinische Staatsprüfung. Vom 1. 10. 1968 bis 31. 3. 1968 arbeitete ich dort als Medizinalassistentin an der Universitätsnervenklinik, vom 1. 4. 1969 bis 31. 7. 1969 an der Medizinischen Klinik. Anschließend wurde mir im Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik die Möglichkeit zur Promotion gegeben.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
